

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 124**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2005 PCT/DE2005/000327**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2005 WO05082434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2005 E 05715031 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 1718347**

54 Título: **Revestimiento biocompatible, método y utilización de superficies médicas**

30 Prioridad:

28.02.2004 DE 102004009850
11.03.2004 US 551761 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2017

73 Titular/es:

HEMOTEQ AG (100.0%)
ADENAUERSTRASSE 15
52146 WÜRSELEN, DE

72 Inventor/es:

HOFFMANN, ERIKA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 632 124 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Revestimiento biocompatible, método y utilización de superficies médicas

Descripción

5 La implantación de stents mediante utilización de dilatación de balón de vasos ocluidos se estableció en aumento en los últimos años. A pesar de que los stents reducen el riesgo de una oclusión de vaso renovada hasta ahora no son capaces de prevenir tales restenosis completamente.

10 Una descripción conceptual exacta de restenosis no puede encontrarse en la literatura técnica. La definición morfológica más comúnmente utilizada de la restenosis es la que define la restenosis después de un PTCA exitoso (angioplastia coronaria transluminal percutánea) como una reducción del diámetro de vaso a menos del 50% de la normal. Por eso, es un valor empíricamente definido del cual la relevancia hemodinámica y su relación a la patología clínica carece de una base científica masiva. En la experiencia práctica, la agravación clínica de un paciente frecuentemente se observa
15 como una señal para una restenosis del segmento de vaso anteriormente tratado.

Hay tres razones diferentes para la restenosis causada por el stent:

20 a.) Durante el primer período después de la implantación, la superficie del stent se encuentra en contacto directo con la sangre y una trombosis aguda puede ocurrir, lo cual nuevamente ocluye el vaso debido a la superficie ajena ahora presente.

25 b.) La implantación del stent causa lesiones de vaso, que también provocan reacciones de inflamación, que desempeñan un papel decisivo para el proceso curativo durante los primeros siete días adicionalmente a la trombosis arriba mencionada. Los procesos concurrentes en la presente se conectan entre otros con la liberación de factores de crecimiento, que inician una proliferación aumentada de las células de músculo liso, lo que rápidamente conduce a una oclusión renovada del vaso, debido a un crecimiento no controlado.

30 c.) Después de un par de semanas, la endoprótesis comienza a crecer en el tejido del vaso sanguíneo. Esto significa que el stent se rodea totalmente con las células de músculo liso y no tiene más contacto con la sangre. Esta cicatrización puede ser demasiado distintiva (hiperplasia neoíntima) y puede conducir no solamente a una cubierta de la superficie de stent sino también a la oclusión del espacio interior total del stent.
35

Se intentó vanamente resolver el problema de los stents por medio del revestimiento de los stents con heparina (J.Whörle et al.,European Heart Journal (2001) 22, 1808-1816). La heparina señala un anticoagulante solamente la primera causa mencionada y es además capaz de despegar su efecto total solamente en solución. Este primer problema mientras tanto se puede evitar casi totalmente de
40 manera médica por aplicación de anti-coagulantes. El segundo y tercer problema se pretende que ahora se resuelva al inhibir el crecimiento de las células de músculo liso localmente sobre el stent. Esto se realiza por ejemplo mediante stents radioactivos o stents cuya superficie está cubierta con materiales biocompatibles así como mediante stents que liberan agentes activos farmacéuticamente activos.
45

US-A-5 891 108 describe por ejemplo, un stent moldeado vacío, que puede contener agentes activos farmacéuticos en su interior, que pueden liberarse a lo largo de un número diverso de salidas en el stent. Al contrario, EP-A-1 127 582 describe un stent que muestra fosos de 0.1-1 mm de profundidad y 7-15 mm de longitud en su superficie que son adecuados para la implementación de un agente
50 activo. Estos recipientes de agente activo se liberan de igual forma hacia las salidas en el stent vacío del agente farmacéuticamente activo contenido en una concentración puntualmente alta y durante un período relativamente largo de tiempo que sin embargo conduce al hecho de que las células de músculo liso no son más capaces de encerrar el stent o solamente son capaces de encerrarlo de manera muy retardada. Como una consecuencia, la endoprótesis se expone mucho más a la sangre, lo cual conduce nuevamente a oclusiones aumentadas de vaso por trombosis (Liistro F.,Colombo A.,Late acute thrombosis after Paclitaxel eluting stent implantation.Heart 2001, 86, 262-4).
55

Un enfoque a este problema es el revestimiento con fosforilcolina de superficies biocompatibles (WO 0101957), como aquí fosforilcolina, un componente de la membrana de célula de eritrocitos, deberá
60 crear una superficie no trombogénea como un componente de la capa revestida de polímero no biodegradable sobre el stent. Dependiendo de su peso molecular, el agente activo se absorbe por la

capa de fosforilcolina que contiene polímero o se absorbe en la superficie.

La fosforilcolina se cuenta entre el grupo de los fosfoglicéridos que forman la membrana, que se componen de una molécula de glicerina que tiene en su primero y segundo grupo de hidroxil ácidos grasos saturados y no saturados especialmente esterificados, los con cadenas más largas tales como el ácido palmítico (C16) y el ácido oléico (C18:1), mientras que el tercer grupo hidroxil se enlaza con el ácido fosfórico. El ácido fosfórico forma también un éster con un segundo alcohol, por ejemplo con la colina, al que se refiere como la parte cabezal polar.

Ácidos grasos son insolubles en agua, sustancias grasas o aceitosas, además del agua, enzimas y carbohidratos, que representan biomoléculas importantes que sirven en la forma de las triacilglicerinas como combustibles para la obtención de energía química y puede almacenarse o que aseguran la formación y la continuación de la célula en la forma de compuestos que constituyen la membrana tales como los fosfoglicéridos y esfingolípidos.

EP 0 790 823 utiliza estos lípidos por ejemplo para la preparación de liposomas que pueden incluir agentes activos y que en un material polimérico de liberación de fármaco retienen el agente activo sobre la superficie médica revestida con el mismo.

La producción de triacilglicerinas y de los fosfolípidos es un metabolismo extremadamente activo que tiene lugar en cada célula. Los dos ácidos grasos sintetizados, el ácido palmítico (C16) y el ácido esteárico (C18) también son precursores para los ácidos grasos mono-insaturados muy corrientes en tejido de animales tales como el ácido palmitoléico (C16:1) y el ácido oléico (C18:1).

Todos los otros ácidos grasos no saturados importantes tienen que ser incorporados mediante la alimentación como ácidos grasos esenciales. Entre otros, el ácido linoléico, un ácido graso omega-6 tiene que mencionarse aquí, que finalmente es convertido en ácido araquidónico (C20) por el organismo que tiene una importancia esencial como un precursor para la síntesis de tromboxanos y prostaglandinas, que regulan en cambio muchas funciones celulares diferentes y importantes.

EP 0 404 683 B1 describe la utilización de ácidos grasos sobre superficies médicas que son en contacto con la sangre. Los ácidos grasos y en especial el ácido linoléico son enlazados covalentemente con el polímero hidrofílico utilizado para mejorar su hemocompatibilidad. Ejemplos de utilización mencionados son órganos artificiales, dializadores, filtros de sangre y catéteres. Pero hay esfuerzo alto en la producción de este sistema de revestimiento y las sustancias necesarias de acoplamiento no son inocuas; por eso, según nuestros conocimientos tal revestimiento todavía no ha sido lanzado en el mercado. Además, los ácidos grasos se enlazan con el polímero mediante un separador, mientras que los ácidos grasos se enlazan con el separador mediante un enlace amido.

WO-03039612 también se refiere al efecto conocido antitrombótico y antiproliferativo de los ácidos grasos no saturados en el sistema cardiovascular y describe por la primera vez un revestimiento de stents con aceites que se pueden adquirir mediante compra tales como el aceite de oliva, el aceite de girasol, el aceite de palmera y el aceite de pescado y en especial el aceite de hígado de bacalao. Los aceites fluidos se utilizan como revestimiento antitrombótico, en donde se aplican también emulsiones complementadas con agentes activos. Sin embargo se tiene que considerar el hecho de que seguramente es muy difícil de dispersar el aceite fluido sobre un stent y que el stent permanece en gran medida sin revestimiento. Además, el stent pierde en su camino hasta el punto de destino aún más sustancia de revestimiento, por lo cual las áreas no revestidas se agrandan y finalmente, es extremadamente difícil determinar el contenido de agente activo que es disponible en el destino.

Adicionalmente, la vida media del revestimiento y con eso, también el tiempo durante el que el agente activo añadido es disponible, es limitado precisamente por dicho revestimiento, como la matriz se disuelve después de un periodo de tiempo, por lo cual la tasa de restenosis del stent no revestido injertado desempeña un papel decisivo.

Objeto de la presente invención es proporcionar superficies hemocompatibles de productos médicos. Preferiblemente, tales superficies son adicionalmente capaces de liberar uno o más agentes activos antiproliferativos, antiinflamatorios, antiangiogénicos y/o antitrombóticos de manera controlada. Objeto de la presente invención es especialmente proporcionar stents que aseguran un crecimiento continuo y controlado hacia adentro la pared vascular en que se proporciona una superficie biocompatible como matriz y que no causan reacciones sobre la superficie ajena debido a su decomposición, lo cual que en otro caso podría llevar a una reoclusión del vaso a largo plazo.

Este objeto se resuelve por la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes de la presente invención. Otras realizaciones ventajosas de la presente invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes así como de los ejemplos.

5 De manera sorprendente, se encontró que sustancias que contienen por lo menos un grupo alquil lineal o ramificado y un grupo alquil sustituido o no sustituido con por lo menos un enlace múltiple, pueden polimerizarse después de haber sido aplicadas sobre la superficie de un producto médico al aire a una resina, en la que por ejemplo agentes farmacéuticamente activos pueden ser incluidos y por lo cual un revestimiento biocompatible sobre la superficie médica se alcanza por medio de la polimerización.

10 Estas sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización, que contienen por lo menos un grupo alquil lineal o ramificado y un grupo alquil sustituido o no sustituido con por lo menos un enlace múltiple son preferiblemente sustancias con al menos un grupo de ácido graso no saturado.

Entre las sustancias que contienen al menos un grupo alquil con por lo menos un enlace múltiple, es decir preferiblemente un grupo de ácido graso no saturado, se cuentan por ejemplo ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, éteres, diéteres, tetraéteres, lípidos, aceites, grasas, glicéridos, triglicéridos, ésteres de glicol, ésteres de glicerina así como mezclas de las sustancias arriba mencionadas.

El grupo alquil no saturado tiene entre 7 y 50, preferiblemente entre 10 y 35, además preferiblemente entre 14 y 26 y en particular preferiblemente entre 17 y 23 átomos de carbono.

25 Así, el grupo de alquil puede ser ramificado o no ramificado así como puede tener otros sustituyentes, por ejemplo grupos oxhidrilo, grupos alcoxi, grupos amino, grupos tiol, grupos éter, grupos tioéter, halógenos, grupos nitro, grupos carbonil, grupos carboxil, grupos amido, grupos éster y otros grupos funcionales farmacológicamente apropiados.

30 Además, el grupo alquil tiene por lo menos un enlace múltiple, es decir, un enlace doble o triple, en donde se prefieren sustancias con un solo enlace doble. Sin embargo, el grupo alquil puede también ser poli-insaturado, contener enlaces dobles y/o triples conjugados o aislados o tener una mezcla de enlaces dobles o triples, mientras que los enlaces no saturados pueden ser contenidos en una rama o en cadena(s) laterale(s) del grupo alquil.

Según la invención, estas sustancias que participan en la reacción de polimerización que contienen por lo menos un grupo alquil o grupo de ácido graso con al menos un enlace múltiple, se polimerizan el uno con el otro mediante exposición a calor, luz, y/o oxígeno aéreo por este al menos un enlace múltiple. En esta polimerización, un catalizador puede utilizarse en una concentración biológicamente y farmacológicamente apropiada. Es en especial ventajoso si las sustancias que contienen por lo menos un grupo alquil con al menos un enlace múltiple son capaces de auto-polimerización.

45 Se pueden introducir otras sustancias diferentes en esta matriz que se ha formado durante la polimerización, que no participan activamente en la polimerización, pero que son incluidas en la matriz de polímero formada. A dichas sustancias se las describirá más abajo.

Las sustancias preferidas que participan en la polimerización pueden representarse por las siguientes fórmulas generales:

en donde

55 R, R', R'', R* y R** representan independientemente los unos de los otros grupos alquil, alenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo con 1 a 20 átomos de carbono, grupos arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo con 3 a 20 átomos de carbono o representan grupos funcionales y son preferiblemente los grupos siguientes: m, n, p, q, r, s y t significan independientemente el uno del otro enteros de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 10.

60 El término "alquil" tal como en el caso de -CO-O-alquil significa preferiblemente un de los grupos alquil mencionados para los grupos arriba mencionados R, R' etc, por ejemplo -CH₂-Ph. Los compuestos de las fórmulas generales arriba mencionadas pueden también ser presentes en forma de

5 sus sales, como racematos o mezclas diastereoméricas, como enantiómeros puros o diastereómeros así como mezclas o oligómeros o copolímeros o copolímeros de bloque. Además, los compuestos arriba mencionados pueden utilizarse mezclados con sustancias que no participan en la polimerización y en especial mezclados con los aceites y/o ácidos grasos mencionados aquí. Se prefieren mezclas y sustancias individuales que son apropiados para la polimerización, en especial para para la auto-polimerización.

10 Las sustancias que participan en la polimerización comprenden entre otros aceites, grasas, ácidos grasos así como ésteres de ácidos grasos, que se describirán en más detalle aquí abajo.

15 En el caso de los lípidos, se trata preferiblemente de ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y/o mezclas de estos ácidos grasos no saturados en la forma de sus triglicéridos y/o en una forma libre, no enlazados con glicerina.

20 Preferiblemente, los ácidos grasos no saturados se eligen del grupo que comprende lo siguiente: el ácido oléico, ácido eicosapentaenóico, ácido timnodónico, ácido docosahexaenóico, ácido araquidónico, ácido linoléico, ácido -linolénico, ácido -linolénico así como mezclas de los ácidos grasos arriba mencionados. Estas mezclas comprenden en especial mezclas de los compuestos puros no saturados.

25 Como aceites preferiblemente se utilizan el aceite de linaza, el aceite de cañamón, el aceite de maíz, el aceite de nuez común, el aceite de colza, el aceite de soja, el aceite de girasol, el aceite de amapola, el aceite de cártamo (Färberdistelöl), el aceite de germen de trigo, el aceite de cardo, el aceite de semilla de uva, el aceite de onagra, el aceite de borraja, el aceite de agenuz comun, el aceite de algas, el aceite de pescado, el aceite de de hígado de bacalao y/o mezclas de los aceites arriba mencionados. Especialmente apropiadas son mezclas de los compuestos puros no saturados.

30 Aceite de pescado y aceite de hígado de bacalao contienen ácido eicosapentaenóico (EPA C20:5) y ácido docosahexaenóico (DHA C22:6) además de un poco de ácido -linolénico (ALA C18:3). En el caso de los tres ácidos grasos, se refiere a ácidos grasos omega-3, que son necesarios en el organismo como sustancias bioquímicas importantes para numerosas estructuras celulares (DHA y EPA), por ejemplo, como ya se ha mencionado, son fundamentales para la construcción y la continuación de la membrana celular (esfingolípidos, ceramidas, gangliósidos).

35 Ácidos grasos omega-3 pueden encontrarse no sólo en el aceite de pescado pero también en aceites de vegetales. Otros ácidos grasos no saturados, tales como los ácidos grasos omega-6 pueden encontrarse en aceites de origen vegetal, que aquí parcialmente constituyen una proporción más alta que en las grasas animales. Por esa razón, diferentes aceites vegetales tales como aceite de linaza, aceite de nuez común, aceite de lino, aceite de onagra con un contenido más alto de ácidos grasos esenciales se recomiendan como aceites comestibles de alte cualidad y de valor. En especial el aceite de linaza representa un suministrador de alto valor de ácidos grasos omega-3 y omega-6 y se conoce desde hace décadas como aceite comestible de alta cualidad.

40 Como sustancias que participan en la reacción de polimerización, se prefieren los ácidos grasos omega-3 y omega-6, así como todas las sustancias que tienen por lo menos un grupo de ácido graso omega-3 y/o omega-6. Tales sustancias demuestran también una buena capacidad para la auto-polimerización.

45 La capacidad de curado, es decir, la capacidad de auto-polimerización, se basa en la composición de los aceites, a los que también se refiere con el término de aceites de secado, y es debida al alto contenido de ácidos grasos esenciales, más precisamente a los doble enlaces de los ácidos grasos no saturados. Con exposición al aire, radicales se generan por medio del oxígeno en el sitio del doble enlace de las moléculas de ácido graso que inician y propagan la polimerización de radicales, de tal manera que los ácidos grasos establecen enlaces los unos con los otros bajo pérdida de los doble enlaces. Debido a la supresión de los doble enlaces en la molécula de grasas, el punto de fusión y el enlazamiento de las moléculas de ácidos grasos lleva a un curado adicional. Una resina altamente molecular resulta de eso, que cubre la superficie médica de manera homogénea como capa flexible de polímero.

60 A dicha polimerización se la refiere como auto-polimerización y puede iniciarse por ejemplo mediante el oxígeno, en especial por oxígeno aéreo. Dicha auto-polimerización puede ser realizada bajo exclusión de luz. Otra posibilidad es la iniciación de la auto-polimerización par radiación

electromagnética, en especial mediante la luz. Aún otra variante sin embargo no tan preferida está representada por la autopolimerización iniciada por reacciones de degradación química, en especial mediante reacciones de degradación de las sustancias que tienen que polimerizarse.

- 5 Más alta la cantidad de enlaces múltiples en el grupo de ácido grasos, tanto más alta es la tasa de reticulado. Así, más alta la densidad de enlaces múltiples en un grupo alquilo (grupo de ácido graso) así como en una molécula, tanto más baja es la cantidad de sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización.
- 10 El contenido de sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización comparado con la cantidad total de todas las sustancias aplicadas sobre la superficie del producto médico es por lo menos un 25% por peso, preferiblemente un 35% por peso, más preferiblemente un 45% por peso y en particular preferiblemente un 55% por peso.
- 15 La siguiente tabla 1 muestra una lista de compuestos de ácidos grasos en aceites diferentes que se utilizan preferiblemente en la presente invención.

Tabla 1

Tipo de aceite	Ácido oléico (C 18:1) omega-9	Ácido linoléico (C 18:2) omega-6	Ácido linolénico (C 18:3) omega-3	Ácido eicosapentaenóico (C 20:5) omega-3	Ácido docosahexaenóico (C 22:6) omega-3
aceite de oliva	70	10	0	0	0
Aceite de maíz	30	60	1	0	0
Aceite de linaza	20	20	60	0	0
Aceite de hígado de bacalao	25	2	1	12	8
Aceite de pescado	15	2	1	18	12

- 35 Los aceites y las mezclas respectivas de aceites, utilizados en el revestimiento según la invención contienen una cantidad de ácidos grasos no saturados de al menos un 40% por peso, preferido una cantidad de un 50% por peso, más preferido una cantidad de un 60% por peso, más preferido una cantidad de un 70% por peso y en particular preferido una cantidad de un 75% por peso de ácidos grasos no saturados. En el caso de que se utilicen aceites, grasas o ceras comercialmente disponibles que contienen una cantidad de compuestos inferior a un 40% por peso con al menos un enlace múltiple, de manera que compuestos no saturados pueden añadirse de tal manera que la cantidad de compuestos no saturados se aumentada a más de un 40% por peso. En el caso de una cantidad inferior a un 40% por peso, la tasa de polimerización aumenta demasiado, de manera que revestimientos homogéneos no pueden garantizarse más.

El que se puedan polimerizar lleva al hecho de que en particular lípidos con altas cantidades de ácidos grasos poliinsaturados son sustancias muy apropiadas para la invención .

- 50 Así, el ácido linoléico (ácido octadecadienóico) tiene dos enlaces dobles y el ácido linolénico (ácido octadecatrienóico) tiene dos enlaces dobles. El ácido eicosapentaenóico (EPA C20:5) tiene cinco enlaces dobles y el ácido docosahexaenóico (DHA C22:6) tiene seis enlaces dobles en una molécula. La disposición a polimerizarse aumenta con el número de dobles enlaces. Esta propiedad de los ácidos grasos no saturados y de sus mezclas así como su tendencia a la auto-polimerización puede utilizarse para el revestimiento biocompatible y flexible de superficies médicas en particular de stents con por ejemplo aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao o aceite de linaza.

- Al ácido linoléico también se le refiere con el término de ácido cis-9, cis-12-octadecadienóico (nomenclatura química) o con el término de ácido 9,12-octadecadienóico o como el ácido octadecadienóico (18:2) y ácido octadecadienóico 18:2 (n-6) (nomenclatura bioquímica o fisiológica). En el caso del ácido octadecadienóico 18:2 (n-6), n representa el número de átomos de carbono y el número "6" indica la posición del doble enlace final. Así, 18:2 (n-6) es un ácido graso con 18 átomos

de carbono, con dos enlaces doble y con una distancia de 6 átomos de carbono desde el enlace doble final hasta el grupo metil externo.

Preferiblemente se usan para la presente invención los siguientes ácidos grasos no saturados como sustancias que participan en la reacción de polimerización o sustancias que contienen dichos ácidos grasos o sustancias que contienen el grupo alquilo de dichos ácidos grasos, es decir sin el grupo carboxilato (-COOH).

Tabla 1: Ácidos grasos monoolefínicos

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
Ácido cis-9-tetradecenóico	Ácido miristoléico	14:1(n-5)
Ácido cis-9-hexadecenóico	Ácido palmitoleico	16:1(n-7)
Ácido cis-6-octadecenóico	Ácido petroselínico	18:1(n-12)
Ácido cis-9-octadecenóico	Ácido oléico	18:1(n-9)
Ácido cis-11-octadecenóico	Ácido vaccénico	18:1(n-7)
Ácido cis-9-eicosenóico	Ácido gadoleínico	20:1(n-11)
Ácido cis-11-eicosenóico	Ácido gondónico	20:1(n-9)
Ácido cis-13-docosenóico	Ácido erúico	22:1(n-9)
Ácido cis-15-tetracosenóico	Ácido nervónico	24:1(n-9)
Ácido t9-octadecenóico	Ácido elaidínico	
Ácido t11-octadecenóico	Ácido t-vaccénico	
Ácido t3-hexadecenóico		trans-16:1 (n-13)

Tabla 2: Ácidos grasos poliinsaturados

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
Ácido 9,12-octadecadienóico	Ácido linoléico	18:2(n-6)
Ácido 6,9,12-octadecatrienóico	Ácido -linoleico	18:3(n-6)
Ácido 8,11,14-eicosatrienóico	Ácido dihomo- -linoléico	20:3(n-6)
Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico	Ácido araquidónico	20:4(n-6)
Ácido 7,10,13,16-docosatetraenóico	-	22:4(n-6)
Ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenóico	-	22:5(n-6)
Ácido 9,12,15-octadecatrienóico	Ácido -linoléico	18:3(n-3)
Ácido 6,9,12,15-octadecatetraenóico	Ácido estearidónico	18:4(n-3)
Ácido 8,11,14,17-eicosatetraenóico	-	20:4(n-3)
Ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico	EPA	20:5(n-3)
Ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenóico	DPA	22:5(n-3)
Ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenóico	DHA	22:6(n-3)
Ácido 5,8,11-eicosatrienóico	Ácido hidromel	20:3(n-9)
Ácido 9c,11t,13t-eleoesteárico		
Ácido 8t,10t,12c-caléndico		
Ácido 9c,11t,13c-catálpico		
Ácido 4,7,9,11,13,16,19-docosaheptadecanóico	Ácido stellaheptaenico (<i>stellaheptaenic acid</i>)	
	Ácido taxoleico (<i>taxol acid</i>)	all-cis-5,9-18:2
	Ácido pinoléico (<i>pinolenic acid</i>)	all-cis-5,9,12-18:3
	Ácido esciadónico (<i>sciadonic acid</i>)	all-cis-5,11,14-20:3

Tabla 3: ácidos grasos acetilénicos

Nombre sistemático	Nombre trivial
Ácido 6-octadecínico	Ácido tarírico
Ácido t11-octadecenóico-9-in	ácido santálbico o ximenínico
Ácido 9-octadecínico	Ácido estearóico
Ácido 6-octadecenóico-9-in	Ácido 6,9-octadecénico
Ácido t10-heptadecenenoíico-8-in	ácido pirúlico
Ácido 9-octadecenóico-12-in	ácido crepenínico
Ácido t7, t11-octadecadienoíico -9-in	ácido heistérico (<i>heisteric acid</i>)
Ácido t8, t10-octadecadienoíico-12-in	-
Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoíico	ETYA

alquil linear o ramificado y un grupo sustituido o no sustituido con al menos un enlace múltiple, se obtiene una superficie de un producto médico que está por lo menos parcialmente provista con una capa de polímero. En el caso ideal, una capa de polímero de espesor continuo se forma sobre toda la superficie externa del producto médico y sobre toda la superficie del producto médico que entra en contacto con la sangre o respectivamente productos de sangre. Esta capa de polímero en la superficie del producto médico se compone de las sustancias que participan en la reacción de polimerización y incluye las sustancias en la matriz de polímero que no participan activamente en la reacción de polimerización. Preferiblemente, la inclusión es apropiada para permitir que las sustancias que no participan en la polimerización, en especial, los agentes activos, difundan afuera de la matriz de polímero.

El revestimiento biocompatible de las sustancias polimerizadas aseguran que el producto médico tenga la compatibilidad necesaria con la sangre, en especial del stent, y representa al mismo tiempo un sustrato apropiado para agentes activos. Un agente activo que se ha añadido (o combinación de agentes activos que se dispersa de manera homogénea por encima de la superficie total del producto médico, en especial, de un stent, lleva al hecho de que la población de la superficie por células, en especial por células musculares lisas, se realiza de manera controlada. Así, población rápida y crecimiento de células sobre la superficie del stent no ocurre, lo que podría llevar a una restenosis, sin embargo la población con células en la superficie del stent no se impide completamente por una concentración de un fármaco, lo que conlleva el riesgo de una trombosis.

De esa manera, se puede asegurar por medio de un soporte activo de la matriz que el agente activo o la combinación de agentes activos que son enlazados covalentemente y/o adhesivamente en la capa, se libera de manera continua y en dosis pequeñas, de manera que la población de la superficie del stent por células no se inhibe, pero que sin embargo se inhibe la sobrepoblación de la misma. Esta combinación de ambos efectos confiere la capacidad a la superficie de un producto médico según la invención, en especial a la superficie de un stent, de crecer rápidamente en la pared del vaso y reduce tanto el riesgo de restenosis como el riesgo de trombosis. La liberación del agente activo se abarca durante un período de 1 a 12 meses, preferiblemente 1 a 2 meses después de la implantación.

Como agentes activos se utilizan sustancias antiproliferativas, agentes antiflogísticos así como antitrombóticos, antimigrativos y/o antiangiogénicos. Los agentes activos se utilizan individualmente o combinados en la misma concentración o una concentración diferente como sustancias que no participan en la reacción de polimerización. Estos agentes activos pueden aplicarse en forma de una primera capa inferior encima de la superficie del producto médico, y las otras sustancias que participan en la polimerización con al menos un grupo alquil con al menos un enlace múltiple así como las otras sustancias que no participan en la polimerización pueden aplicarse sobre esta capa de agente activo y entonces pueden ser polimerizadas, preferiblemente auto-polimerizadas. Además, hay la posibilidad de añadir los agentes activos a las sustancias que participan en la reacción de polimerización, de manera que los agentes activos se injertan en la matriz de polímero. Mediante tal introducción de los agentes activos se alcanza el hecho de que los mismos se liberan de manera continua desde la matriz de polímero durante los periodos de tiempo arriba descritos. El periodo de tiempo de la liberación del agente activo puede controlarse por medio de la tasa de polimerización. Más alta la tasa de polimerización, tanto más largo es el período de tiempo de la liberación del agente activo o de los agentes activos. Además, también existe la posibilidad de aplicar el agente activo o la

combinación de agente activo después de haberse terminado la reacción de polimerización encima de la matriz de polímero en la superficie del producto médico o de incorporar el agente activo o los agentes activos hacia adentro la matriz después del hinchamiento de la matriz polimérica. Otra realización incluye el acoplamiento covalente de uno o más agentes activos con la matriz de polímero y/o con las sustancias que no participan activamente en la reacción de polimerización. También es posible aplicar o incorporar, respectivamente, un o más agentes activos debajo de y/o en y/o sobre la matriz de polímero, o antes de, durante o después de la reacción de polimerización.

En particular se prefieren los agentes activos que tienen, además de su efecto antiproliferativo, también propiedades inmunosupresoras y que se eligen del grupo que comprende lo siguiente: sirolimo (rapamicina), everolimo, pimecrolimo, somatostatina, tacrolimo, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etoposida, teniposida, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalan, ifosfamida, trofosfamida, timosin α -1, clorambucil, bendamustina, dacarbazina, busulfan, procarbazona, treosulfan, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracil, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, amsacrina, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleukin, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozola, exemestano, letrozola, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, spiramicina, cefarantina, inhibidor de proliferación smc 2w, eptilona A y B, azatioprina, micofenolatmofetil, mitoxantrona, c-mic-antisentido, b-mic-antisentido, ácido betulínico, camptotecina, PI-88 (oligoácido sulfatado), hormona estimuladora de melanocito (α -MSH), proteína activada C, inhibidor IL1- β , timosin α -1, ácido fumárico y sus ésteres, calcipotriol, tacalcitol, lapacol, β -lapacona, podofilotoxina, betulina, ácido podofílico, 2-etilhidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferona α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbacina, basilixumab, daclizumab, selectina (antagonista citoquina), inhibidor CEPT, cadherinas, inhibidores de citoquinina, inhibidor COX-2, NF κ B, angiopeptina, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicanti-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicanti-6-ona, scoplectina, colquicina, donadores NO tales como tetranitrato de pentaeritritol y sidnoniminas, S-nitrosoderivados, tamoxifen, stauroporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurin y otros terpenoides, que se aplican en la terapia de cáncer, verapamil, inhibidores de quinasa de tirosina (tirfostinas), cicloscoporina A, paclitaxel y derivados de los mismos tal como 6- α -hidroxi-paclitaxel, bacatina, taxoteras y otros oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) y derivados de los mismos sintéticamente obtenidos y obtenidos de fuentes nativas, mofebutazona, acemetacina, diclofenac, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamioilfenoxiacético, lidocaína, ketoprofen, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstatina, avastina, D-24851, SC-58125, hidroxiclороquina, auranofina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib, β -sitosterina, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocardazol, proteína S100, bacitracina, antagonistas de receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclasa guanidilo, inhibidor de tejido de proteínasa 1 y 2 de metal, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor 1 de activador de plasminogen, inhibidor 2 de activador de plasminogen, oligonucleótidos antisentido, inhibidores VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos tales como cefadroxil, cefazolin, cefaclor, cefotixina, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos tales como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxaparina, heparina desulfatada y N-reacetilatada, activador de plasminogen de tejido, receptor de membrana de plaqueta GpIIb/IIIa, anticuerpos de inhibidor de factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal de sodio de ácido 2-metilthiazolidina-2,4-dicarboxílico, prouroquinasa, streptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores tales como dipiramidol, trapidil, nitroprusidos, antagonistas PDGF tales como triazolopirimidina y seramina, inhibidores ACE tales como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, α , β y γ interferona, antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis tales como p65, oligonucleótidos de NF- κ B o Bcl-xL, halofuginona, nifedipina, tocoferol, vitamina B1, B2, B6 y B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, polifenoles té, galato epicatequina, galato epigallocatequina, ácidos Boswellic y derivados de los mismos,

leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etoposida, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, D24851, SC-58125, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, los esteroides sintéticamente obtenidos y naturales tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galakinosida, mansonina, streblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroidales (NSAIDS) tales como fenoprofen, ibuprofen, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir, zidovudina y antimicóticos tales como clotrimazola, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprozoales tales como cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales tales como hipocoesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, agroskerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolides, ácido 4,7-oxicicloanisomélico, bacarinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceanol A, B, C, bruceantinosida C, yadanziosidas N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maytenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longikaurina B, sculponeatina C, kamebaunina, leukamenina A y B, 13,18-dehidro-6- α -senecioloixichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, además cimarina, apocimarina, ácido aristoloquico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protanemonina, berberina, cloruro de queliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y B, cudraisoflavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- β -hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, glicosida 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marcantina A, maytansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, bispartenolidina, aristolactam-All, bispartenolidina, periplocosida A, galaquinosida, ácido ursólico, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, sfateliacromen, stizofilina, mansonina, streblosida, akagerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, strichnopentamina, strichnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferon, afromoson, acetilvismiona B, desacetilvismiona A, vismiona A y B y aminoácidos que contienen azufre tales como cistina así como sales y/o mezclas de los agentes activos arriba mencionados.

Además se prefiere una combinación de sustancias varias que tienen efectos antiproliferativos o de agentes activos antiproliferativos con agentes activos inmunosupresores. Se prefieren para la presente invención tacrolimo, pimecrolimo, PI-88, paclitaxel y sus derivados, trapidil, - y β -estradiol, sal de sodio de ácido 2-metiliazolidina-2,4-dicarboxílico, macrocíclico de subóxido de carbono (MCS) y derivados del mismo, sirolimo, ácido fumárico y sus ésteres, proteína activada C, inhibidores de interleucina-1 β , hormona estimuladora de melanocito (α -MSH), cistina, elipticina, bohemia, indanocina, colcemida y derivados de la misma, metionina así como sales y/o mezclas de las sustancias arriba mencionadas.

El agente activo está contenido preferiblemente en una concentración activa farmacéutica de 0.0001 mg por cm² de superficie de producto médico, en especial, una superficie de stent. Otros agentes activos pueden estar contenidos en concentración similar en la misma capa o en otras capas. Preferiblemente, la concentración de un agente activo en la superficie del producto médico es 0.001 a 5 mg por cm² de superficie, más preferible 0.005 a 3 mg por cm² de superficie y en particular preferible 0.01 a 2 mg por cm² de superficie del producto médico.

El producto médico que tiene una superficie revestido según la invención puede producirse según los métodos siguientes:

- a) proporcionar una superficie de un producto médico, y
- b) aplicación de las sustancias para la capa de polímeros, y
- c) Polimerización de al menos un grupo alquil con sustancias que contienen por lo menos un enlace múltiple mediante exposición a calor, luz y/o oxígeno aéreo y/o mediante un catalizador contenido en una concentración biocompatible.

Así, las sustancias para la capa de polímero se mezclan al inicio y después se aplican sobre la superficie del producto médico. Entre las sustancias para la capa de polímero se cuentan las sustancias que participan en la reacción de polimerización, es decir, las sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización, que contienen por lo menos un grupo de alquil con por lo menos un enlace múltiple, en donde estas sustancias son enlazadas covalentemente por la polimerización de dicho por lo menos un enlace múltiple. Además, las sustancias para la capa de polímero pueden también contener sustancias que no participan activamente en la reacción de polimerización. Dichas sustancias que no participan en la polimerización comprenden por ejemplo los

agentes activos arriba descritos, compuestos, que tienen un grupo alquil que es comparable en cuanto al número de átomos de carbono y los sustituyentes con el grupo de alquil de las sustancias que participan activamente en la polimerización, sin embargo con la diferencia de que el grupo alquil de las sustancias que no participan en la polimerización no tiene enlaces múltiples. Estos grupos alquil son preferiblemente grupos de ácidos grasos saturados. Además, no se cuentan entre las sustancias que no participan en la reacción de polimerización los ácidos grasos saturados, ésteres de ácidos grasos saturados, derivados de ácidos grasos saturados, éteres saturados, lípidos saturados, lipoides, grasas y aceites saturados, glicéridos saturados, triglicéridos, ésteres saturados de glicol, ésteres saturados de glicerina, triglicéridos saturados, ceras, polímeros, bioestables o biodegradables o mezclas de las sustancias arriba mencionadas.

Como ceras por ejemplo cera de abeja, cera de carnauba, cera de candelilla así como mezclas de estas ceras son apropiadas.

Preferiblemente también ácidos grasos saturados se utilizan, que preferiblemente tienen una longitud de cadena de por lo menos 12 átomos de carbono.

Tabla 4: Ácidos grasos saturados

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
Ácido dodecanóico	Ácido laurínico	12:0
Ácido tetradecanóico	Ácido miristínico	14:0
Ácido hexadecanóico	Ácido palmitínico	16:0
Ácido heptadecanóico	Ácido margarínico	17:0
Ácido octadecanóico	Ácido stearínico	18:0
Ácido eicosanóico	Ácido araquínico	20:0
Ácido docosanóico	Ácido behénico	22:0
Ácido tetracosanóico	Ácido lignocerínico	24:0

Además, se prefieren mezclas de ácidos grasos saturados y/o lipoides naturales tales como grasa de nuez de palmera y grasa de coco.

En particular los siguientes polímeros bioestables son apropiados: Acido poliacrílico y poliacrilatos tales como polimetilmetacrilato, metacrilato de polibutilo, poliacrilamida, poliacrilonitrilos, poliamidas, polieteramidas, polietilenamida, poliimidias, policarbonatos, policarbouretanos, polivinilcetonas, halogenuros de polivinil, polivinilaromatos, ésteres de polivinilo, polivinilpirrolidonas, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutilenos, gomas EPDM, fluorosiliconas, quitosan de carboximetilo, polietilentereftalato, polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetatos de rayón, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, hidroxietilcelulosa, celulosabutiratos, celulosaacetatobutiratos, copolímeros de etilvinilacetato, polisulfonas, resinas epoxia, resinas ABS, gomas EPDM, siliconas tales como polisiloxanos, polivinilhalógenos, éteres de celulosa, triacetatos de celulosa, quitosanos y copolímeros y/o mezclas de estas sustancias.

Como polímeros biodegradables se pueden utilizar por ejemplo los polímeros siguientes: polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactonas, polilactidas, poliglicolidos, copolímeros de las polilactidas y poliglicolidos, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidroxi-butanoico, polihidroxi-butiratos, polihidroxi-valeratos, polihidroxi-butirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxano-2,3-dionas), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-para-dioxanonas, polianhídridos tales como anhídridos polimaleicos, polihidroxi-metacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactonametilacrilatos, ácido poli-b-maleico, policaprolactonabutil-acrilatos, polímeros de multibloque tales como de oligocaprolactonadióles y oligodioxanonadióles, polímeros de multibloque de éster poliéter tal como PEG y poli(butilenotereftalatos), polipivotolactonas, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactona-glicólidos, poli(g-etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato), poliortoésteres, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos, poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)pirrolidona, polivinilalcoholes, poliésteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfacenos, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido polihidroxi-pentanoico, polianhídridos, polietilenoóxido-propilenoóxido, poliuretanos suaves, poliuretanos con residuos de aminoácidos en la cadena principal, ésteres de

poliéter tales como polietilenoóxido, polialquinoxalatos, poliortoésteres así como también copolímeros de los mismos, musgos de Irlanda, fibrinogen, almidón, colágeno, polímeros a base de proteína, ácidos poliamino, ácidos poliamino sintéticos, zeina, zeina modificada, polihidroxialcanoatos, ácido péctico, ácido actínico, caseína y fibrina modificada y no modificada, carboximetilsulfato, 5 albumina, además ácido hialurónico, heparansulfatos, heparina, condroitinasulfato, dextrano, b-ciclodextrinas, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábiga, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, modificaciones y copolímeros y/o mezclas de las sustancias arriba mencionadas.

10 Estas sustancias no participan activamente en la reacción de polimerización, es decir, no son enlazadas covalentemente en o con la matriz de polímero, pero son enlazadas en la matriz de polímero de tal manera que se las podría disolver de la matriz sin desdoblamiento de un enlace covalente. Esto se aplica también en el caso de los agentes activos arriba mencionados, los que se aplican en la matriz de polímero y difunden hacia afuera de manera controlada.

15 Después de la aplicación de las sustancias para la capa de polímero, es decir, una mezcla de sustancias que participan y que no participan en la reacción de polimerización, la matriz de polímero se genera mediante la polimerización de las sustancias que contienen al menos un grupo alquil con al menos un enlace múltiple, mediante exposición a calor, luz y/o oxígeno aéreo por medio de este 20 enlace múltiple. En esta polimerización, un catalizador puede utilizarse en una concentración biocompatible, es decir, que es biológicamente y farmacológicamente apropiada. Como catalizadores se pueden utilizar por ejemplo radicales orgánicos o compuestos orgánicos que se disocian en radicales, tales como peróxidos o compuestos diazo. Además se pueden utilizar también catalizadores inorgánicos tales como permanganato de potasio, yodina o bromina.

25 En otro método según la invención, una capa de un agente activo antiproliferativo, antiinflamatorio y/o antitrombótico o una combinación de los agentes activos arriba mencionados se aplica al inicio de la aplicación de las sustancias para la capa de polímero. Entonces, las sustancias se aplican sobre esta 30 capa para la capa de polímero que también puede contener un o más de los agentes activos arriba mencionados y después se polimerizan.

para la reacción de polimerización se utilizan preferiblemente sustancias que son capaces de auto-polimerización.

35 Después de la formación de la capa de polímero, otra capa de agente activo puede aplicarse encima de esta capa o incorporarse en dicha capa. La aplicación puede efectuarse de manera adhesiva o también de manera covalente. No es necesario utilizar un agente activo o una combinación de 40 agentes activos que también es contenido en una capa inferior o en la capa de polímero. Una incorporación subsiguiente de un o más agentes activos en la capa de polímero puede efectuarse mediante hinchamiento de la capa de polímero y mediante difusión del agente activo/de los agentes activos.

45 Una segunda, tercera o cuarta capa de polímero bioestable y/o biodegradable pueden aplicarse directamente sobre la capa de polímero o preferiblemente sobre esta capa externa de agente activo. Esta capa externa de uno de los polímeros bioestables o biodegradables arriba mencionados sirve de 50 capa de protección, que permite una liberación controlada de los agentes activos desde las capas subyacentes.

En vez de esta capa de polímero externa, también otra capa de sustancias para la capa subyacente puede ser aplicada según las etapas de proceso b) y c).

55 Las sustancias para la capa de polímero así como para la capa de polímero adicional según la etapa de proceso b) y c) se aplican por medio de un método de inmersión y/o un método de rocío. Así, el agente activo o la mezcla de agente activo se añade al rocío no completamente polimerizado o solución de inmersión que se compone de las sustancias para la capa de polímero.

Los agentes activos arriba mencionados pueden enlazarse adhesivamente y/o covalentemente con, en, sobre y/o bajo una capa.

60 De esa manera, la presente invención se refiere a productos médicos cuyas superficies han sido revestidas según los métodos según la invención. Estos productos médicos son preferiblemente apropiados para el contacto directo con sangre o con productos de sangre. Dichos productos médicos

preferiblemente son stents. Preferiblemente, estos stents no sólo tienen una superficie hemocompatible según la invención, pero contienen por lo menos uno de los agentes activos antiproliferativos, antiinflamatorios y/o antitrombóticos arriba mencionados en una concentración farmacéuticamente activa de 0.0001 a 10 mg por cm² de superficie de stent, preferiblemente 0.001 a 5 mg por cm² de superficie, más preferiblemente 0.005 a 3 mg por cm² de superficie y especialmente preferiblemente 0.01 a 2 mg por cm² de superficie de stent.

La capa hemocompatible que cubre directamente el stent preferiblemente se compone de una red de polímero de ácidos grasos poliinsaturados. Estos stents se producen en que se proporcionan stents corrientes normalmente no revestidos y en que se aplica preferiblemente de manera adhesiva una capa biocompatible que polimeriza en el aire y, si necesario, en que se añade un catalizador en una concentración no tóxica para seres humanos sobre el stent en una película flexible y fina que cubre de manera homogénea todo el stent. En caso de que un agente activo o una combinación de agente activo se añada, esto puede efectuarse en que se lo/la admezcra en la solución de ácido graso o subsiguientemente en que se lo/la difunde en la matriz ya polimerizada mediante métodos de hinchamiento o en que se lo/la aplica antes del revestimiento con los ácidos grasos en una etapa de trabajo por separado.

Los stents convencionales que pueden revestirse de acuerdo con los métodos inventivos, consisten de acero inoxidable, nitinol u otros metales y aleaciones o de polímeros sintéticos.

Otra modalidad preferida de los stents de acuerdo con la invención muestra un revestimiento que consiste de por lo menos dos capas. También se utilizan sistemas de múltiples capas. En el caso de tales sistemas de múltiples capas, a una capa se la refiere como capa primera, que se aplica directamente en el stent. La segunda capa marcada es la capa que se aplica sobre la primera capa, etc.

De acuerdo con este diseño de dos capas, la primera capa se compone de una capa que contiene ácido graso polimerizado, que se cubre sustancialmente de manera completa por una capa biodegradable que comprende al menos un agente activo antiproliferativo, antiflogístico y/o antitrombótico enlazado covalentemente y/o adhesivamente. También se utilizan combinaciones de agente activo que mutuamente se apoyan y/o se complementan en su efecto. Como aceites que se pueden polimerizar se utilizan grasas vegetales y animales con altas cantidades de ácidos grasos no saturados. Entre estos, se cuentan los siguientes aceites: aceite de linaza, aceite de semilla de cañamón, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de cártamo, aceite de semilla de uva, aceite de onagra, aceite de comino, aceite de algas, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y/o mezclas de las sustancias arriba mencionadas pero también especialmente de las grasas polimerizables que forman la base de estas mezclas, el ácido linoléico (ALA), el ácido linólico, el ácido eicosahexaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) como sustancias puras o en cualquiera proporción de mezcla. La(s) capa(s) que contienen el agente activo es/son decompuestas lentamente por los compuestos de la sangre, de manera que el agente activo se libera según la velocidad de desintegración de la capa o se despega por sí mismo de la matriz según su comportamiento de elución. Debido a esta descomposición biológica y debido a la liberación del agente activo respectivo, un crecimiento de las células se reduce fuertemente sólo durante un periodo de tiempo determinado y así crecimiento controlado y apuntado es posible, en donde la capa externa ya ha sido decompuesta en gran parte. La desintegración biológica de la capa de polímero dura de manera ventajosa durante 1 a 36 meses, preferiblemente durante 1 a 6 meses. En este periodo de tiempo, los procesos importantes de curación tienen lugar.

Tales stents pueden producirse según un método de revestimiento bioestable con stents basado en el siguiente principio.

- a) proporcionar un stent no revestido,
 - b) cubrir la superficie sustancialmente completamente en el método de inmersión o de rociado con el aceite no polimerizado
- o
- b') cubrir la superficie sustancialmente completamente y/o cubrir incompletamente en el método de inmersión o de rociado con el aceite no polimerizado que contiene al menos un agente activo,
 - c) polimerización de la capa aplicada en el aire y a temperatura ambiental o a temperatura aumentada.

Otra modalidad del stent biocompatible puede realizarse cuando el aceite se aplica sobre la superficie y se lo puede difundir con un agente activo o una combinación de agente activo después de haberse

terminado la polimerización y el curado por hinchamiento hacia adentro el revestimiento. Adicionalmente, una segunda capa que sólo contiene el agente activo puede aplicarse sobre la primera capa de lípido sin agente activo o capa que contiene agente activo.

- 5 Para que el revestimiento sea homogéneo, el aceite se disuelve en un solvente orgánico que se puede evaporar fácilmente. Catalizadores y también polímeros sintéticos que deben impedir que el aceite se gotea de la superficie antes de polimerizarse, pueden añadirse fácilmente de esa manera.

10 Los stents según la invención resuelven tanto el problema de trombosis aguda (véase figura 4) como el problema de hiperplasia neoíntima después de una implantación de stent. Además, los stents inventivos son en particular apropiados debido al revestimiento para la liberación continua de un o más agente activo antiproliferativo, inmunosupresivo y/o antitrombótico, sea como sistema de capa singular o de capa múltiple. Debido a esta característica de liberación de agente activo continuo auxiliado en una cantidad requerida, los stents revestidos según la invención previenen casi
15 completamente el riesgo de la restenosis.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

20 Polimerización de aceite de linaza de 100% a 80°C
Se aplica el aceite de linaza como una película sobre un portaobjetos y se lo guarda a 80°C en la estufa de desecación. Después de dos días, la polimerización se ha terminado. Una capa homogénea amarilla clara y secada se obtiene, que pega bien sobre la superficie.

25

Ejemplo 2

30 Polimerización de aceite de linaza de 100% a temperatura ambiental
Se aplica el aceite de linaza como una película sobre un portaobjetos con aire y bajo exposición a radiación ultravioleta (luz). Después de 14 días, la polimerización se ha terminado y el aceite se ha curado.

35

Ejemplo 3

40 Polimerización de mezclas de aceite de linaza y de aceite de olivas (4 : 1)
Una mezcla de aceite de linaza de 80% y de aceite de oliva 20% se prepara y se aplica como una película fina sobre un portaobjetos y se la guarda a 80°C en la estufa de desecación. Aunque el aceite es sólido después de 2 días, aún tiene una superficie pegajosa. En el caso de cantidades más altas de aceite de oliva, la consistencia del líquido permanece.

Ejemplo 4

Revestimiento biocompatible de stents con aceite de linaza mediante adición de un catalizador y de un polímero sintético, en especial de la polivinilpirrolidona

50 Los stents no expandidos de LVM 316 de acero inoxidable médica se desgrasaron en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se secaron a 100°C en la estufa de desecación. Después, los stents se lavan con agua desmineralizada durante la noche. A eso de 10mg de KMnO₄ se disuelven en 500 µl de agua y se añade la más grande cantidad posible de PVP.

55 La mezcla se extiende sobre un sustrato de polipropileno y seca bajo temperatura ambiental durante la noche. 2.5 mg de esta mezcla quebradizada se disuelven en 1 ml de cloroformo y la solución que resulta se rocía después de la adición de 10.5µl de aceite de linaza con una pistola pulverizadora Airbrush (EVOLUTION de Harder & Steenbeck) desde una distancia de 6 cm sobre un stent de 18 mm de LVM de acero inoxidable que gira. Después, el stent revestido se guarda durante 24 horas a
60 80°C.

Ejemplo 5

Añadida de agente activo a un stent revestido por el método de inmersión.

- 5 El stent revestido del ejemplo 4 se submergió en una solución de 600 µg de paclitaxel en 1 ml de etanol donde pudo hincharse. Después de haberse terminado el proceso de hinchamiento, el stent se extrajo y se secó.

Ejemplo 6

- 10 Revestimiento biocompatible de stents con aceite de linaza y paclitaxel
 Los stents no expandidos de LVM 316 de acero inoxidable médica se desgrasaron en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se secaron a 100°C en la estufa de desecación. Después, los stents se lavan con agua desmineralizada durante la noche. Aceite de linaza y paclitaxel (80 : 20) se disuelven con una proporción de mezcla de 1 : 1 en cloroforma y después se rocian sobre el stent que gira continuamente. Después de evaporación del cloroformo en el corriente de aire suave, el stent se guarda en la estufa de desecación a 80°C.

Ejemplo 7

- 20 Revestimiento biocompatible de stents con solución rociadora de etanol 0.25% y aceite de linaza
 Los stents no expandidos de LVM 316 de acero inoxidable médica se desgrasaron en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se secaron a 100°C en la estufa de desecación. Después, los stents se lavan con agua desmineralizada durante la noche.

- 30 Se prepara una solución rociadora de un 0.25% por peso de aceite de linaza y etanol y se la rocía de manera continua con una pistola de pulverización sobre el stent que gira alrededor de su eje. El stent revestido se seca durante la noche en la estufa de desecación a 70°C. La masa media de revestimiento es de 0.15 mg ± 0.02 mg.

Ejemplo 8

- 35 Revestimiento biocompatible de stents con una solución rociadora de etanol de aceite de linaza y de polivinilpirrolidona sintética de polímero (PVP, polyvinylpyrrolidone).

- 40 Después de haberse lavado los stents como ya se ha descrito en los ejemplos arriba, una solución rociadora de etanol que contiene 0.25 % de aceite de linaza y 0.1 % de PVP se prepara y se la rocía de manera continua por medio de una pistola de pulverización sobre el stent que gira alrededor de su eje. Entonces, se lo seca durante la noche a 70°C. La masa media de revestimiento es de 0.2 mg ± 0.02 mg.

Ejemplo 9

- 45 Revestimiento biocompatible de stents con aceite de linaza y el polímero sintético de la polivinilpirrolidona (PVP) en el sistema de dos capas mediante añadura de un agente activo inhibidor de la restenosis

- 50 Después de lavar los stents, una primera capa de un 0.25 % por peso de paclitaxel disuelto en cloroformo se rocía sobre el stent. Después de haberse secado esta capa a temperatura ambiental, la segunda capa de una solución de cloroforma con un 0.25 % de aceite de linaza y un 0.1 % de PVP se rocía sobre la misma. Después de secar durante la noche a 70°C, se determina una masa de revestimiento de 0.3 mg ± 0.02 mg.

Ejemplo 10

- 60 Revestimiento biocompatible de stents con aceite de linaza y el polímero sintético de la polivinilpirrolidona (PVP) en el sistema de dos capas mediante añadura de un agente activo inhibidor de la restenosis

Después de lavar los stents, una primera capa de un 0.25 % por peso de aceite de linaza así como estradiol y 0.1 % de PVP disuelto en etanol se rocía sobre el stent seco. Después de haberse secado esta capa a temperatura ambiental, la segunda capa de una solución de cloroforma con un 0.25 % de aceite de linaza y un 0.1 % de PVP se rocía sobre los mismos. Después de secar durante la noche a 70°C, se determina una masa de revestimiento de $0.37 \text{ mg} \pm 0.05 \text{ mg}$.

Ejemplo 11

Revestimiento biocompatible de stents con aceite de linaza y ácido ω -linolénico
Después de haberse lavado los stents con acetona y etanol como ya se ha descrito, una mezcla disuelta en etanol con un 0.20 % de aceite de linaza y un 0.5 % de ácido ω -linolénico se prepara y se rocía de manera continua encima del stent. Entonces, se lo seca durante la noche a 70°C. La masa media de revestimiento es de $0.2 \text{ mg} \pm 0.02 \text{ mg}$.

Descripción de las figuras

Fig.1 y 2 muestran imágenes ópticas de stents revestidos con aceite de linaza – PVP (0.1 %). El revestimiento también no es diferente en caso de que el diseño se cambie y no muestra ninguna aglomeración que fácilmente puede ocurrir en los arcos, por ejemplo.

Fig. 3 muestra la mensura de elución de β -estradiol de la matriz de aceite de linaza – PVP (0.1%).

Fig. 4 muestra la determinación de la adhesión de trombócitos al cristal, sulfato de heparan de células endotélicas (ESHS; endotelic cell heparan sulphate), aceite de linaza – PVP (0.1%) y aceite de linaza (100 %) in vitro. La mensura se efectuó en el sistema dinámico de la cámara de Baumgartner (modificado según Sakarassien) con sangre completo humano.

La matriz de linaza con y sin añadura de PVP se compara con la superficie trombogénica muy bien conocida de cristal y con el sulfato de heparan de células endotélicas clasificado como antitrombogénico. El diagrama muestra claramente que la matriz de linaza con y sin añadura de PVP se distingue claramente en esta comparación como la superficie con la adhesión de trombócitos más baja. Con eso, el aceite de linaza se distingue como una matriz hemocompatible para el revestimiento de implantes que están en contacto con la sangre. Además, una mejora adicional ocurre si la adición de PVP se omite porque el PVP del que se ha demostrado la propiedad hemocompatible por término medio muestra un aumento ligero de adhesión de trombócitos.

Reivindicaciones

1. Un stent cuya superficie comprende al menos parcialmente una capa de polímero, en la que la capa de polímero consiste en al menos. Al menos el 25% en peso de sustancias que participan en la reacción de polimerización que llevan un resto alquilo que contiene Al menos un enlace múltiple y en el que la capa de polímero se puede obtener a través de este enlace múltiple por polimerización de. Las sustancias que participan en la reacción de polimerización después de la deposición sobre la superficie del stent por medio de Exposición al calor, luz y / u oxígeno aéreo, y la capa de polímero comprende sustancias, en donde las sustancias. Que participan en la reacción de polimerización son ácidos grasos mono- o poliinsaturados y/o mezclas de estos ácidos grasos insaturados Ácidos grasos en forma de sus triglicéridos y / o en forma libre de glicerina.
2. El stent según la reivindicación 1, **caracterizado porque** los ácidos grasos insaturados se seleccionan del grupo Que comprende: ácido oleico, ácido eicosapentaenoico, ácido timnodónico, ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico, ácido linoleicoácido -linoléico, ácido -linoléico así como mezclas de los ácidos grasos antes mencionados.
- 3.El stent de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** las sustancias que no participan en La reacción de polimerización comprende ácidos grasos Saturados, ésteres de ácidos grasos saturados, derivados de ácidos grasos saturados, Éteres saturados, lípidos saturados, lipoides, grasas saturadas y aceites, glicéridos saturados, triglicéridos saturados, ésteres de glicol, ésteres de glicerina saturados, ceras, polímeros bioestables o biodegradables o mezclas de los mencionados sustancias.
4. El stent según la reivindicación 3, **caracterizado porque** en el caso de los ácidos grasos saturados los ácidos grasos de cadena larga más allá de una longitud de cadena de 12 átomos de carbono así como sus mezclas y / o lipoides naturales, grasa de palmiste, grasa de coco como Así como sus mezclas y que en el caso de las ceras cera de abejas, cera de carnauba, cera de candelilla y / o mezclas de los mismos.
5. El stent de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** los polímeros bioestables se eligen del grupo que comprende ácido poliacrílico y poliacrilatos, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato,poliacrilamida,poliacrilonitrilos,poliamidas, polieteramidas, polietilenamina, poliiimidas, policarbonatos, polycarbourethanes, polyvinylketones, polyvinylhalogenides, olyvinylidenhalogenides, poliviniléteres, polyvinylaromates, polyvinylesters, polyvinylpyrrolidones, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutilenos, gomas EPDM, siliconas fluoradas, carboxymethylchitosanes, tereftalato depolietileno, copolímeros de acetato de etileno, polisulfonas, resinas epoxídicas, resinas ABS, gomas EPDM, siliconas, polisiloxanos, poli (vinilhalogenos) y copolímeros, celulosa éteres, celulósetriacetatos, citosanos y copolímeros y copolímeros de celulosa, acetónitrilatos de celulosa, acetatos de celulosa, / o mezclas de estas sustancias.
6. El stent según la reivindicación 3, **caracterizado porque** los polímeros biodegradables se eligen del grupo que comprende polivalerolactonas, poli- -decalactonas, polilactidos, poliglicolidos, copolímerosdelospoliláctidos. Y poliglicólidos, poli- -caprolactona, ácido polihidroxitanoico, polihidroxitiratos, polihidroxivaleratos, co-valeratos de polihidroxitirato, poli (1,4-dioxano-2,3-dionas),poli(1,3-dioxano-2-ona),poli-para-dioxanonas,Polianhídridos, anhídridos polimaleicos, polihidroxitmetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactonildimetilacrilatos, ácido poli-b-maleico, acrilatos de policaprolactona, polímeros multibloques de oligocaprolactondioles Y oligodioxanonedioles, polímeros multibloque de polieteréster PEG y poli (butilentereftalatos), polipivotolactonas, trimetilcarbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactona-glicólidos, poli (g-etilglutamato), poliDTH-iminocarbonato), poli (DTE-co-DT-carbonato), poli (bisfenol-A-aminocarbonato), poliortoésteres, poliglicólico trimetilcarbonatos ácidos, policarbonatos de metilo, poliiiminocarbonatos, poli (N - vinil) - pirrolidona, polioles de vinilo, poliésteramidas, poliésteres

glicolados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli [p-carboxifenoxi) propano], ácido polihidroxipentanoico, polianhídridos, óxido de polietileno - óxido de propileno, poliuretanos blandos, poliuretanos con restos de aminoácidos en el esqueleto, poliésteres, óxido de polietileno, polialquenooxalatos, poliortoésteres así como sus copolímeros, carragenanos, fibrinógeno, almidón, colágeno, polímeros basados en proteínas, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxialcanoatos, ácido péctico, ácidoactínico, fibrina y caseína modificadas y no modificadas, carboximetilsulfato, albúmina, además de ácido hialurónico, heparansulfato, heparina, condroitinasulfato, dextrano, b-ciclodextrinas y copolímeros con PEG y polipropilenglicol, gummi arabicum, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, modificaciones y copolímeros y / o mezclas de las sustancias antes mencionadas.

7. el stent de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** las sustancias que no participan en la reacción de polimerización comprende agentes activos antiproliferativos, antiinflamatorios y / o antitrombóticos elegidos del grupo que comprende sirolimus (rapamycin), everolimus, pimecrolimus, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalán, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfán, procarbazona, treosulfán, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomycin, metotrexato, fludarabina, fludarabina - 5'-dihidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecán, topotecán, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inhibidor de la proliferación smc-2w, epotilona A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolato mofetilo, c-myc-antisentido, b-myc-antisentido, betulínicoácido, camptotecina, PI - 88 (oligosacárido sulfatado), hormona estimulante de melanocitos (-MSH), proteína activada C, inhibidor de IL-1, timosina -1, ácido fumárico y sus ésteres, calcipotriol, tacalcitol, lapachol, -lapachona, podofilotoxina, betulina, 2-etilhidrazida del ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón -2b, lenograstim (R-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocinas), inhibidor de CETP, caderinas, inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín - 6 - ona, 1 - hidroxí - 11 - metoxicantín - 6 - ona, escopoletina, colchicina, donantes de NO, pentaeritritoltetranitrato y sinddoiminas, s-nitrosoderivados, tamoxifeno, estaurosporina, -estradiol, -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides, que se aplican en la terapia de cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina quinasa (tyrphostines), ciclosporina A, paclitaxel y derivados de los mismos, 6- -hidroxí-paclitaxel, bacatina, taxotere, sintéticamente producidos, así como de fuentes nativas, obtuvieron oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) y derivados de los mismos, mofebutazona, acetaminofeno, diclofenaco, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamoiifenoxiacético, lidocaína, cetoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstatin, avastina, D - 24851, SC - 58125, hidroxicloquina, auranofina, aurotiomato sódico, oxaceprol, celecoxib, - sitosterina, Ademetionina, mirtacaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aesina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S100, bacitracina, receptor de vitronectina Antagonistas, azelastina, estimulador de guanidil ciclasa, inhibidor tisular de proteinasas 1 y 2 metálicas, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en los transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, plasminógeno inhibidor activador-2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1; agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefotaxim, tobramicina, gentamicina, penicilinas,

dicloxacilina, oxacilina,
 sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos, argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética,
 bivalirudina,
 coumadina, enoxaparina, desulfatada y heparina n-reacetilada, activador de plasminógeno tisular,
 5 plaquetas GpIIb / IIIa
 receptor de membrana, anticuerpos inhibidores del factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK,
 protamina, sal sódica de 2-
 metiltiazolidina-2,4-dicarboxílico, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa,
 10 vasodilatadores, dipirramidole,
 trapidil, nitroprusiatis, antagonistas de PDGF, triazolpirimidina y seramina, inhibidores de ECA,
 captopril, cilazapril,
 Lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de la tío-proteasa, prostaciclina, vapiprost, interferón , y ,
 antagonistas de histamina,
 15 bloqueadores de la serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, p65,
 oligonucleótidos antisentido NF-kB o Bcl-xL,
 halofuginona, nifedipina, tocoferol, vitamina B1, B2, B6 y B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, té
 polifenoles, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswellínicos y derivados de
 los mismos, leflunomida,
 20 anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina,
 procainamida,
 D24851, SC-58125, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol,
 amidorona,
 esteroides producidos sintéticamente, bryophyllin a, inotodiol, maquirosida a, ghalakinoside,
 25 mansonine, strebloside,
 hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINE), fenoprofeno,
 ibuprofeno, indometacina,
 naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina,
 antimicótico, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina,
 antiprozoal
 30 agentes, cloroquina, mefloquina, quinina, además terpenoides naturales, hippocaesculin,
 barringtogenol-C21-angelate,
 14 - deshidroagrostistachina, agrosquerina, agrostischina, 17 - hidroxiaagrostistachina,
 ovatodiólidos, ácido 4,7-oxiciclanoanisomérico, bacarinoideos B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceanol
 A, B y C,
 35 bruceantinosido C, yadanziosidos N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B,
 C y
 D, ácido ursólico, ácido hipotético A, zeorina, iso-iridogermanal, maytenfoliol, efusantina A, excisanina
 A y B, longikaurina
 B, la sculponeatina C, la kamebaunina, la leucamenina A y B, la 13,18-deshidro-6-a-
 40 senecioiloxicaparrin, la taxamairina A y
 B, regenilol, triptólido, además cimarina, apocymarin, ácido aristolochic, anopterin, hydroxyanopterin,
 anemonin,
 protoanemonina, berberina, cloruro de cheliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y
 B, cudraisoflavona A,
 45 curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- -hidroxipregnadieno-3,20-diona, bilobol,
 ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, N-óxido de indicación, lasiocarpina, inotodiol, glicosido
 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina,
 Malloterina, mallotochromanol, isobutirilmallotochromanol, maquirosida A, marchantina A,
 maytansina, liorcoridicina, Margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoshinsunina, aristolactama-All,
 50 bispartenolidina, periplocosida A, ghalakinosida, Ácido ursólico, deoxyypsorospermin, psicorubina, ricina
 A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, sphatheliachromen, stizophyllin, mansonine,
 strebloside, akagerine, dihydrousambarensine, hydroxyusambarine, strychnopentamine,
 strychnophylline, usambarine, usambarensine, berberine, liriodenine,
 oxoushinsunine, daphphNoretina, laricresinol, metoxilaricresinol, syringaresinol, umbelliferon,
 55 afromoson, acetilvismione B, desacetilvismione A, vismione A y B y aminoácidos que contienen azufre,
 cistina así como sales y / o mezclas de los mencionados anteriormente.

8. El stent de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que por lo
 60 menos un agente antiinflamatorio antiproliferativo Y / o agente antitrombótico activo de acuerdo con la
 reivindicación 7 está unido covalentemente y / o adhesivamente bajo y / o en y / o
 Sobre la capa de polímero.

9. El stent de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque las células antiproliferativas, antiinflamatorias y / o antitrombóticas, activo según la reivindicación 7 está contenido en una concentración farmacéuticamente activa de 0,001 a 10 mg por cm^2 Superficie del stent.

5

10. Un método para el revestimiento biocompatible de stents que comprende las etapas:

A) proporcionar una superficie de un stent, y

B) deposición de las sustancias que contienen al menos un resto alquilo con al menos un enlace múltiple para el capadepolímero, y

10 C) polimerización de las sustancias que contienen al menos un resto alquilo con al menos un enlace múltiple a través de este múltiple mediante exposición al calor, luz y / o oxígeno aéreo, en el que las sustancias son mono- o Ácidos grasos poliinsaturados y / o mezclas de estos ácidos grasos insaturados en forma de sus triglicéridos y / o En glicerina sin unir, en forma libre.

15 11. Un método para el revestimiento biocompatible de stents que comprende las etapas:

A) proporcionar una superficie de un stent, y

A') deposición de una capa de un agente activo antiproliferativo, antiinflamatorio y / o antitrombótico o mezcla de agentes activos de acuerdo con la reivindicación 7, y

20 B) deposición de las sustancias que contienen al menos un resto alquilo con al menos un enlace múltiple para la capa polimérica, y

C) polimerización de las sustancias que contienen por lo menos un resto alquilo con al menos un enlace múltiple a través de este enlace múltiple mediante exposición al oxígeno del calor, luz y / o aéreo, en el que las sustancias son ácidos grasos mono- o poliinsaturados y / o mezclas De estos ácidos grasos insaturados en forma de sus triglicéridos y/o En glicerina sin unir, en forma libre.

25

12. El método según la reivindicación 10 ó 11, que comprende además la etapa d):

d) Deposición y / o incorporación de una capa de un agente activo antiproliferativo, antiinflamatorio y / o antitrombótico o mezcla de agente activo de acuerdo con la reivindicación 7 en y / o en la capa de polímero.

30

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el agente antiproliferativo, antiinflamatorio y / o antitrombótico según la reivindicación 7 está unido covalentemente y / o adhesivamente en y / o en la capa respectiva.

35

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque el agente activo anti - proliferativo, anti - inflamatorio y / o anti - trombótico o la combinación de agente activo de acuerdo con la reivindicación 7 está presente en un medicamento farmacéuticamente concentración activa de 0,001 a 10 mg por cm^2 de superficie del stent

40

15. El stent de acuerdo con el método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14.

45

50

Figura. 1:

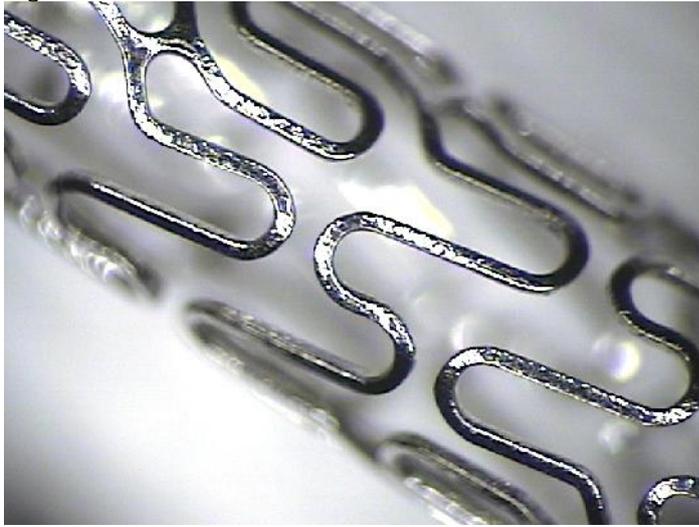


Figura. 2:

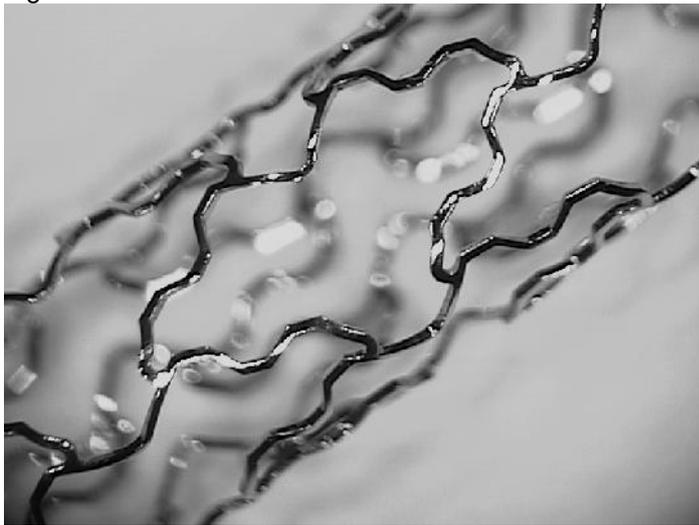


Figura. 3:

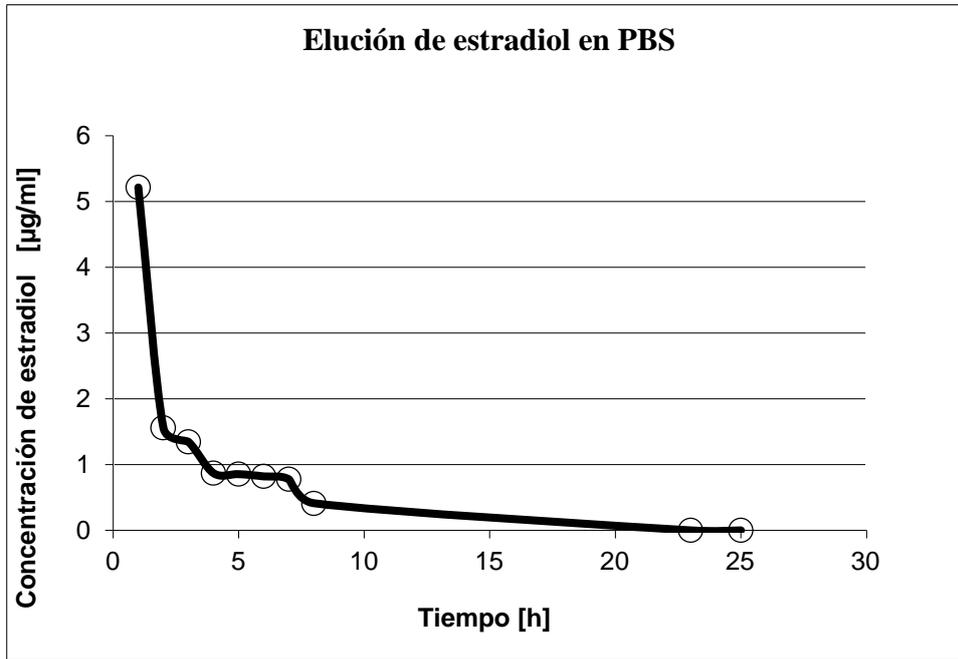


Figura. 4:

